

Результаты мультицентрового исследования эффективности применения кортексина при когнитивных дисфункциях у детей

В.П. ЗЫКОВ^{1*}, Э.Б. СЕРЕБРЕННИКОВА², Т.Н. ПАНЧЕНКО³, Я.Б. СЫЧЕВА⁴, С.Н. ПРЕСНЯКОВА⁴, Е.Л. МАЗУР⁵, М.Н. САЛОВА⁶, Е.С. ГОЛУБЕВА⁷, С.К. ХРОМОВА⁸

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия; ²ГБУЗ ПК «Городская детская клиническая больница им. П.И. Пичугина», Пермь, Россия; ³ГБУЗ КО «Новокузнецкий детский клинический психоневрологический санаторий», Новокузнецк, Россия; ⁴ОГБУЗ «Областная детская больница», Томск, Россия; ⁵ОГБУЗ «Детская областная клиническая больница», Белгород, Россия; ⁶ГБУЗ РК «Евпаторийская городская детская клиническая больница», Евпатория, Россия; ⁷ОБУЗ «ГКБ №4. Детский городской консультативно-диагностический центр», Иваново, Россия; ⁸БУЗ ВО «Вологодская детская городская поликлиника №3», Вологда, Россия; ⁹ГУЗ «Липецкая городская детская больница», Липецк, Россия

Цель исследования. Изучение эффективности и переносимости препарата кортексин при когнитивных дисфункциях у детей. **Материал и методы.** Обследовали 635 больных в возрасте 3—7 лет, которые были разделены на четыре клинические группы: 1-ю группу составили 269 детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивностью, 2-ю — 215 детей, имеющих задержку речевого развития, 3-ю — 82 пациента с последствиями перинатального поражения центральной нервной системы, 4-ю — 69 больных с астеноневротическим синдромом. При лечении использовали 10 внутримышечных инъекций кортексина. До и после лечения исследовали внимание, зрительную память и мышление. **Результаты и заключение.** Получены достоверные результаты коррекции когнитивных нарушений инъекцией кортексином. Наибольший прирост позитивных ответов на терапию был отмечен в 1-й группе пациентов в возрасте 3—4 лет, особенно направленным на оценку мышления. Переносимость препарата была хорошей. Сделан вывод, что кортексин является эффективным препаратом у больных с дефицитом внимания и гиперактивностью, задержкой речевого развития, а также последствиями перинатальных поражений нервной системы.

Ключевые слова: кортексин, синдром дефицита внимания и гиперактивности, задержка речевого развития, когнитивные дисфункции.

Results of a multicenter study on the efficacy of cortexin in treatment of cognitive dysfunction in children

V.P. ZYKOV, E.B. SEREBRENNIKOVA, T.N. PANCHENKO, YA.B. SYCHEVA, S.N. PRESNYAKOVA, E.L. MAZUR, M.N. SALOVA, E.S. GOLUBEVA, S.K. KHROMOVA

Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia; Pichugin City Clinical Hospital for Children, Perm, Russia; Novokuznetsk Chied Clinical Psychoneurological Sanatorium, Novokuznetsk, Russia; Regional Child Hospital, Tomsk, Russia; Regional Child Clinical Hospital, Belgorod, Russia; Evpatoria City Child Clinical Hospital, Yevpatoriya, Russia; Vologda Child City Polyclinic №3, Vologda, Russia; Lipetsk City Child Hospital, Lipetsk, Russia; City Clinical General Hospital №4, Diagnostic and Consulting Center for Children, Ivanovo, Russia

Objective. To study the efficacy and tolerability of cortexin in the treatment of cognitive dysfunction in children. **Material and methods.** The study included 635 patients, aged 3—7 years. Patients were divided into 4 clinical groups: group 1 (269 children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)), group 2 (215 children with speech delay), group 3 (82 patients with the consequences of a perinatal lesion of the central nervous system), group 4 (69 patients with asthenic/neurotic syndrome). Attention, visual memory and thinking were assessed before and after treatment. Standard treatment of cortexin, including 10 intramuscular injections, was used. **Results and conclusion.** The reliable effect of cortexin on cognitive impairment was shown. The best response to treatment was observed in patients with ADHD, aged 3—4 years, in particular on the tests measuring thinking. The tolerability of cortexin was good. It has been concluded that cortexin is an effective drug for treatment of children with ADHD, speech delay and consequences of a perinatal lesion of the central nervous system.

Keywords: cortexin, attention deficit hyperactivity disorder, speech delay disorder, cognitive dysfunction.

Введение

По результатам одного из зарубежных исследований последнего времени [1], неврологическая и психическая патология у детей в возрасте 6—10 лет достигает 18%, при этом 1-е место занимает синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), который наблюдают у 5,8%,

нарушения речи — у 3,42%, нарушения обучаемости — у 3,26%, тревожно-депрессивные расстройства — у 2,4% и нарушения поведения — у 1,8%, причем у половины детей встречаются коморбидные симптомы. По мнению авторов, большинство таких детей нуждаются в дополнительных педагогических занятиях и социальной помощи.

В скрининговом нейропсихологическом исследовании детей и подростков, проживающих в Москве, обнаружено, что 17% из них имеют школьную дезадаптацию, проявляющуюся в трудностях обучении [2].

Наряду с педагогической и психотерапевтической помощью при рассматриваемых формах патологии целесообразен поиск и применение современных препаратов, которые бы не оказывали психотропного действия, могли стимулировать нейропластичность головного мозга и помогали преодолевать когнитивные и астенические расстройства. В этом отношении привлекает внимание кортексин.

Кортексин представляет собой комплекс нейропептидов животного происхождения с механизмом стимуляции нейропластичности. Обнаружены следующие белки в головном мозге, вступающие во взаимодействие с кортексином: три нейронспецифических белка тубулина $\beta 5$ (компонент микротрубочек цитоскелета) и белок 14-3-3 α/β , относящийся к адапторным белкам, влияющим на другие пептиды; актин, который участвует в миграции репарации и дифференцировке нейронов (распространенный во многих тканях белок цитоскелета); креатинкиназа типа В — фермент энергообмена клетки [3]. В экспериментальных исследованиях была показана способность препарата модулировать содержание дофамина в мозге [4].

Использование кортексина в педиатрии было начато в 2000-х годах. Наибольшее число работ [5—8] было посвящено терапии двигательных и когнитивных нарушений, при которых отмечался терапевтический эффект. Кортексин способствовал восстановлению психомоторных навыков и коррекции проявлений невнимательности и гиперактивности у больных СДВГ [7, 9].

Необходимо дальнейшее изучение терапевтического действия кортексина в детской неврологической практике. Большой интерес, в частности, представляет оценка его эффективности при когнитивных дисфункциях, возникающих на фоне СДВГ, задержки речевого развития (ЗРР), последствий перинатального поражения ЦНС (ППП ЦНС), астеноневротического синдрома (АНС), что и явилось целью настоящего исследования.

Материал и методы

В обследование были включены 635 больных в возрасте от 3 до 7 лет, которые были разделены на четыре группы: 1-ю группу составили 269 детей с СДВГ, 2-ю группу — 215 детей, имеющих ЗРР, 3-ю группу — 82 пациента с ППП ЦНС, в 4-й группе были объединены 69 детей с АНС, которые отличались эмоциональной лабильностью, повышенной утомляемостью, наличием головных болей и нарушений сна.

Психологическая оценка когнитивных функций проводилась адаптированными к детскому возрасту тестами, и занимала 30—35 мин во время обследования пациента [10]. В связи с этим, все дети были разделены на две возрастные группы: в 1-ю подгруппу вошли 142 ребенка 3—4 лет, во 2-ю подгруппу — 492 больных в возрасте 5—7 лет.

Кортексин применяли в виде стандартного курса, состоящего из 10 внутримышечных инъекций. При этом изучались разные варианты растворителя: 1) вода для инъекций (у 32,3% пациентов); 2) физиологический раствор (у 15,9%); 3) 0,5% раствор новокаина в целях обезболивания инъекции (у 51,8% больных).

Больных обследовали во время двух визитов. При 1-м визите, до лечения, оценивали состояние внимания, мышления и зрительной памяти. После этого проводили курс лечения, состоявший из 10 инъекций по 10 мг при массе тела детей более 20 кг и 0,5 мг — при менее 20 кг. При 2-м визите тесты на когнитивные функции проводились повторно.

Статистическая обработка результатов была проведена с помощью программы Statistica 12 («StatSoft Inc.», США). Для сравнения различий применяли критерии Вилкоксона, χ^2 Пирсона, Манна—Уитни, за критерии достоверности принимали различия сравниваемых показателей на уровне $p < 0,05$.

Оценка переносимости лечения осуществлялась также количественно по следующим критериям: отличная (5 баллов) — отсутствие побочных эффектов и отклонений в лабораторных анализах; хорошая (4 балла) — появление кратковременных побочных эффектов легкой степени или незначительных отклонений в лабораторных анализах, не требующих их коррекции лечения; удовлетворительная (3 балла) — развитие умеренно тяжелых побочных эффектов или значительных отклонений в лабораторных анализах, требующих коррекции лечения; плохая (2 балла) — развитие среднетяжелых или тяжелых побочных эффектов или значительных отклонений в лабораторных анализах, требующих отмены препарата. Также проводилась оценка удовлетворенности врачей эффективностью и переносимостью проводимой терапией.

Результаты и обсуждение

В таблице отражена высокая эффективность у больных разного возраста во всех когнитивных сферах (внимание, память и мышление). Из нее видно, что действие препарата не зависело от возраста пациентов.

Переносимость препарата была определена как отличная и она оказалась одинаковой в обеих возрастных группах; не было отмечено также различий в переносимости лечения от вариантов растворителя, вероятно ожидание инъекции для ребенка более значимо, чем само вмешательство.

Что касается результатов лечения кортексином в отдельных клинических группах, то они приведены на рис. 1. В группе СДВГ ко времени 2-го визита были обнаружены достоверные сдвиги по тестам на внимание, зрительной памяти и мышления (см. таблицу). Аналогичные данные о высокой эффективности кортексина ранее были приведены Л.С. Чутко [9] у больных с СДВГ с преобладанием нарушений внимания, что может быть объяснено способностью препарата модулировать функцию нейромедиаторных систем дофамина и стимуляцией нейропластичности развивающегося головного мозга ребенка [3, 4]. Сходные данные получены и в других клинических группах (см. рис. 1), которые можно объяснить механизмом взаимовлияния синдромов в системе нейронально-функциональных сетей головного мозга.

Повышение функции внимания потенцирует речевую функцию, зрительную память и мышление. В этом плане целесообразно отметить следующую закономерность — максимальные достоверные различия по тестам мышления определены в группе на границе раннего возраста, что может являться «терапевтическим окном» для кортексина у больных с нарушением психического разви-

Оценка состояния когнитивных функций до и после лечения кортексином, баллы

Тест	Визит	Среднее±стандартная ошибка среднего	Медиана	Минимум	Максимум	p (критерий Вилкоксона)
Больные 3—4 лет						
На внимание	1-й	4,07±0,21	3,00	0,00	13,00	<0,001
	2-й	6,13±0,24	6,00	0,00	16,00	
На мышление	1-й	3,74±0,15	4,00	0,00	9,00	<0,001
	2-й	5,59±0,18	6,00	1,00	10,00	
На зрительную память	1-й	3,77±0,21	4,00	0,00	10,00	<0,001
	2-й	5,75±0,27	6,00	0,00	14,00	
Больные 5—7 лет						
На внимание	1-й	7,44±0,15	7,00	0,00	17,00	<0,001
	2-й	10,57±0,16	11,00	1,00	17,00	
На мышление	1-й	5,60±0,08	5,00	0,00	10,00	<0,001
	2-й	7,45±0,08	7,00	1,00	10,00	
На зрительную память	1-й	5,95±0,14	5,00	0,00	14,00	<0,001
	2-й	8,61±0,14	8,00	0,00	14,00	

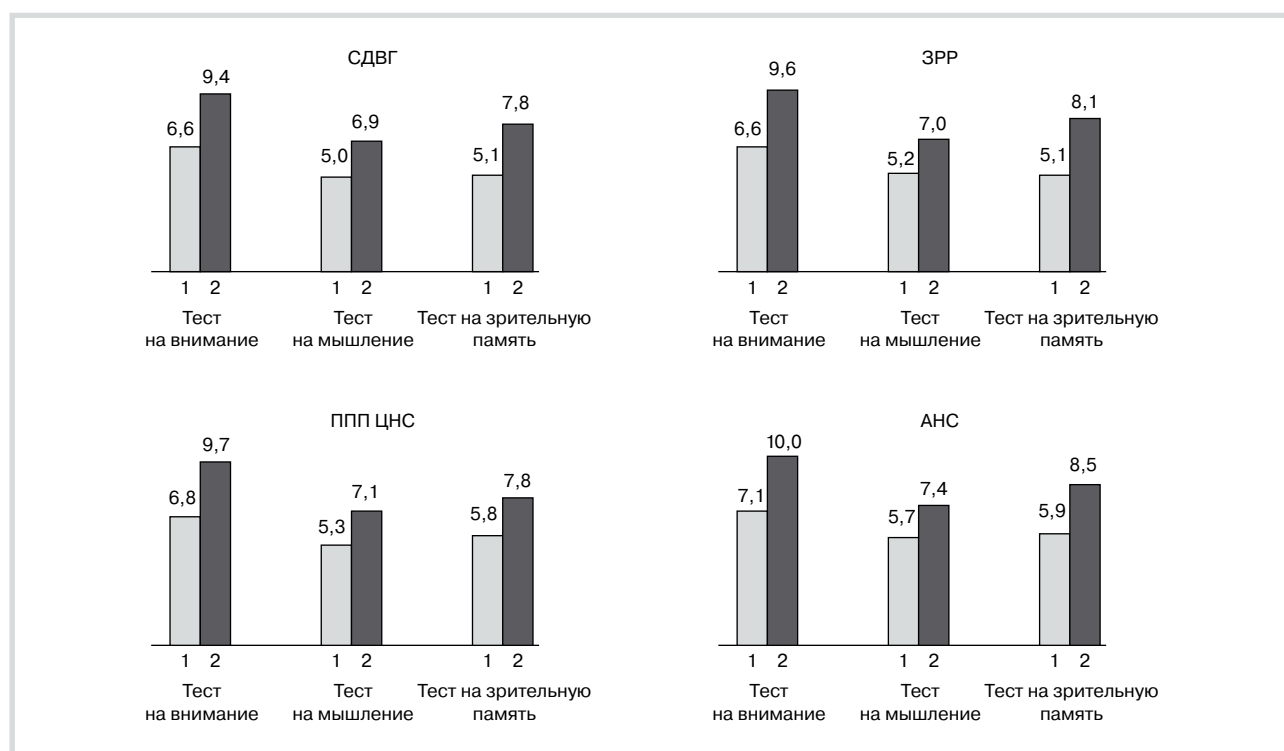


Рис. 1. Результаты тестов на отдельные психологические функции в группах больных с СДВГ, ЗРП, ППП ЦНС и при АНС. Средние значения изученных показателей, баллы.

1 и 2 — визиты. Во всех случаях различия между 1-м и 2-м визитами достоверны ($p < 0,001$).

тия. Наши данные по улучшению речевой функции после курса терапии кортексином согласуются с выводами И.И. Огородовой и соавт. [11].

В качестве примера приводим одно из наших наблюдений.

Больной П., 6 лет. Имеются нарушения звукопроизношения и снижение внимания.

Из анамнеза: ребенок с отягощенным перинатальным анамнезом: беременность протекала на фоне гестоза. Роды в срок. Масса тела при рождении 3820 г, длина 51 см.

Оценка по шкале Аппгар 7/8 балла. Находится под наблюдением невролога с 1 мес с диагнозом: ППП ЦНС, синдром двигательных нарушений. Получал амбулаторное лечение (ноотропы, сосудистые препараты, массаж, физиолечение). Развитие двигательное было в норме, но отмечалась задержка речевого развития (фразовая речь только с 3 лет). С января 2017 г. получал лечение энцефалом.

Неврологический статус: состояние в целом удовлетворительное. Голова обычной формы. Сознание ясное.

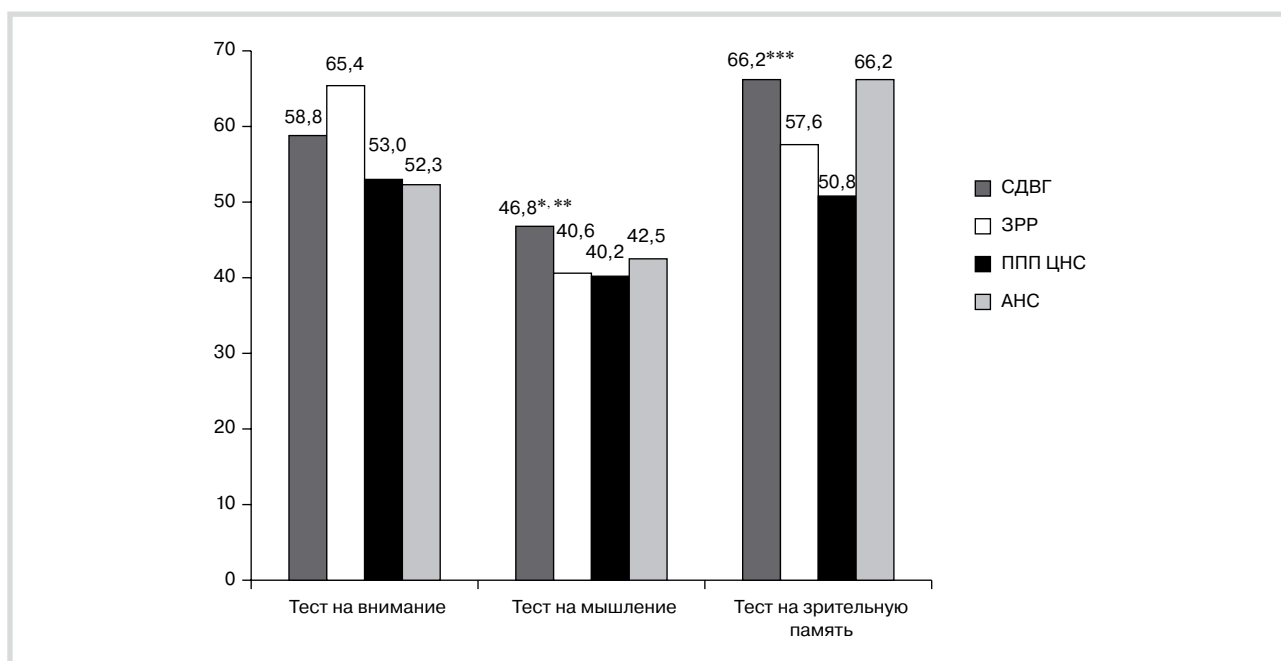


Рис. 2. Средний прирост правильных ответов у обследованных детей (в %).

* — различие групп СДВГ и ЗРП ($p=0,006$); ** — различие групп СДВГ и АНС ($p=0,007$); *** — различие групп СДВГ и ППП ЦНС ($p=0,019$).

Поведение без особенностей: уравновешен, охотно вступает в контакт. Социально-бытовые навыки привиты: одевается, раздевается с помощью, ест самостоятельно; навыки опрятности сформированы. Память ослаблена.

Черепные нервы (ЧН): I ЧН — обоняние сохранено; II ЧН — функция зрительного нерва не нарушена; III, IV, VI ЧН — движения глазных яблок в полном объеме; косоглазия нет, зрачки по размеру нормальные; анизокории нет; реакция зрачков на свет прямая и содружественная, выполняется. Птоз отсутствует, нистагма нет. V ЧН — точки выхода ветвей тройничного нерва, безболезненные; корнеальные рефлексы сохранены. VII ЧН — лицо симметричное; глазная щель S=D; слезотечения и сухости слизистой глаза нет. VIII ЧН — слух не нарушен. IX, X, XII ЧН — голос громкий; глотание не нарушено; язык по средней линии; глоточный рефлекс сохранен. XI ЧН — кривошея отсутствует.

Чувствительная функция: не нарушена.

Двигательная функция: объем активных движений не ограничен. Мышечный тонус снижен в проксимальных отделах рук, мышц спины, в ногах — удовлетворительный (D=S); стопы уплощены.

Рефлексы: сгибательно-локтевой, разгибательно-локтевой, карпо-радиальный (D=S), коленный (D=S), ахиллов (D=S), брюшные верхние, средние, нижние — живые, симметричные. Патологические рефлексы: симптомы Бабинского, Гордона, Оппенгейма, Маринеску—Радовичи отсутствуют. Походка правильная. В позе Ромберга устойчив, координационные пробы выполняет правильно; гиперкинезы отсутствуют.

Речь: фразовая, аграмматичная, нарушение артикуляции. Объем слов недостаточный: механический счет до 10, знает основные цвета и оттенки, геометрические фигуры, «право—лево», различает «фрукты—овощи», време-

на года знает, но признаки путает, обобщает, выделяет «4 лишний».

На основании клинического обследования поставлен диагноз: нарушение развития артикуляции. Назначено лечение: логопедическая коррекция; массаж артикуляционного аппарата; 10 внутримышечных инъекций кортексина.

Повторный осмотр через 1 мес.

Неврологический статус: сознание ясное, охотно отвечает на вопросы, смысл задаваемых вопросов понятен. Улучшилась концентрация внимания. Сократилось количество неправильных звуков, увеличился словарный запас. Констатирована положительная динамика — улучшение речевой функции.

Дополнительно к приведенным выше данным можно также подтвердить положительное влияние кортексина на результаты межгруппового сравнения с оценкой степени прироста правильных ответов. Они представлены на рис. 2.

Достоверные различия были обнаружены между показателями у больных 1-й (СДВГ) и 2-й (ЗРП) групп по тесту мышления ($p<0,006$), что предполагает наличие у больных 2-й группы нарушение развития импрессивной речи, при которой имеются дефекты понимания задания и, соответственно, снижается уровень правильных ответов. Требуется уточнение значимых различий по тестам на мышление в группах СДВГ и 4-й (АНС), в которую вошли пациенты с психоэмоциональными нарушениями, поскольку существует вероятность, что снижение правильных ответов связано с тревожностью детей перед очередным заданием.

На основании проведенного исследования эффективности кортексина у детей в возрасте от 3 до 7 лет установлено его положительное действие при СДВГ, ЗРП, ППП ЦНС и АНС. Подтверждено мультимодальное дей-

ствии кортексина, которое можно объяснить влиянием пептидов препарата на дофаминергическую систему мозга и нейропластичность. Определение своего рода терапевтического окна, проявляющегося в возрасте 3—4 года, предполагает вероятность активного использования препарата до нескольких курсов в год у детей раннего и до-

школьного возраста. Целесообразно продолжить исследования в группах с нарушением развития речи с разделением пациентов на расстройства импрессивной (сенсорной дисфазии) и экспрессивной (моторной дисфазии) речи.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Marino CM, Ageitos G, Alvarez AJ, Del Rio Garmá, Cendon G, Castano G, Nieto P. Prevalence of neurodevelopmental, behavioural and learning disorders in Pediatric Primary Care. *An Pediatr (Barc)*. 2017;1695-1701.
2. Алексеева Т.Г., Зыков В.П., Комарова И.Б. Первое скрининговое нейropsychологическое обследование детей и подростков в Москве. *Нейроиммунология*. 2003;1:3:52-55. [Alekseeva NV, Zykov VP, Komarova IB. The first screening neuropsychological examination of children and adolescents in Moscow. *Neuroimmunology*. 2003;1:3:52-55. (In Russ.)].
3. Яковлев А.А. Гуляева Н.В. Молекулярные партнеры кортексина в мозге. *Нейрохимия*. 2017;33:1:91-96. [Yakovlev AA, Gulyaeva NV. Molecular partners of cortexin in the brain. *Neurochemistry*. 2017;33:1:91-96. (In Russ.)].
4. Карантыш Г.В. *Онтогенетические особенности поведенческих реакций и функциональных изменений в мозге крыс в моделях ишемии/гипоксии*: Дис. ... д-ра биол. наук. Ростов-на-Дону. 2014. [Karantysh GV. *Ontogenetic features of behavioral reactions and functional changes in the brain of rats in ischemia / hypoxia models*: Dis. ... d-ra biol. nauk. Rostov-on-Don. 2014. (In Russ.)].
5. Иванникова Н.В., Эсаулова И.В., Авдонина В.Ю. и др. Кортексин в комплексной абилитации и реабилитации детей с ограниченными возможностями. *Terra Medica (Спецвыпуск)*. 2004;7-8. [Ivannikova NV, Esaulova IV, Avdonina VYu. i dr. ortexin in the complex rehabilitation and rehabilitation of children with disabilities. *Terra Medica (Special Issue)*. 2004;7-8. (In Russ.)].
6. Исанова В.А., Исмагилов М.Ф. Кортексин в комплексной реабилитации больных детским церебральным параличом. *Неврологический вестник*. 2008;15(4):125-127. [Isanova VA, Ismagilov MF. Cortexin in complex rehabilitation of patients with infantile cerebral palsy. *The Neurological Herald*. 2008;15(4):125-127. (In Russ.)].
7. Зыков В.П., Милованова О.А., Платонова А.В., Степанисhev И.Л. *Оценка эффективности кортексина в комплексной терапии ДЦП и перинатальных поражений ЦНС*. XIV Российский Национальный конгресс «Человек и лекарство». М. 2007. [Zykov VP, Milovanova OA, Platonova AV Stepanishev IL. *Evaluation of the effectiveness of cortexin in the complex therapy of cerebral palsy and perinatal CNS lesions*. XIV Russian National Congress «Man and medicine». M. 2007. (In Russ.)].
8. Уханова Т.А., Горбунов Ф.Е., Иванова В.В. Лечение речевых расстройств при детском церебральном параличе сочетанием рефлексотерапии с кортексином. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;111:8:19-22. [Ukhanova TA, Gorbunov FE, Ivanova VV Treatment of speech disorders in children's cerebral palsy by combining reflexotherapy with cortexin. *Journal of Neurology and Psychiatry. S.S. Korsakov*. 2011;111:8:19-22. (In Russ.)].
9. Чутко Л.С. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью: клиническая типология и подходы к лечению. *Педиатрия*. 2009;2:8-11. [Chutko LS. Attention Deficit Hyperactivity Disorder: clinical typology and approaches to treatment. *Pediatrics*. 2009;2:8-11. (In Russ.)].
10. Юсупова В.В. *Методики диагностирования детей дошкольного возраста*. Методические материалы по организации и проведению мониторинга результатов образовательной деятельности в МБОУ ДОД ЦВО «Творчество». Самара. 2014;39. [Yusupova VV. *Methods of diagnosing children of preschool age*. Methodological materials on the organization and conduct of monitoring the results of educational activities in the IBAU DOD TsVO «Creativity». Samara. 2014;39. (In Russ.)].
11. Огородова И.И., Дубровская Т.А., Загороднева В.И. Коррекция речи в амбулаторных условиях. *Consilium medicum*. 2014;9:34-39. [Ogorodova II, Dubrovskaya TA, Zagorodneva VI. Correction of speech in outpatient settings. *Consilium medicum*. 2014;9:34-39. (In Russ.)].